

1例围手术期帕金森病撤药恶性综合症的病例分析

孟慧杰¹, 冀召帅¹, 郭冬杰²

1. 清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院药学部 (北京 102218)

2. 中日友好医院药学部 (北京 100029)

【摘要】 本文报道 1 例老年患者围手术期停用抗帕金森病药物引起的撤药恶性综合征, 提示应提高医务人员对帕金森病撤药恶性综合征的重视, 促进围手术期用药安全。患者因骨科手术停用多巴丝肼, 术后出现发热、意识障碍、肌酸激酶升高和肌肉强直, 症状出现后第 2 天恢复使用抗帕金森药物多巴丝肼, 并加用美金刚, 转入重症监护室治疗。药师对帕金森病撤药恶性综合征的治疗及预后情况进行文献复习, 参与临床决策, 监护患者治疗。患者恢复帕金森药物治疗后第 2 天体温下降至正常, 第 3 天呼唤可睁眼, 第 11 天神志清醒。患者术后发热不除外感染, 予头孢哌酮舒巴坦治疗 7 d 后停抗感染治疗。经文献分析, 帕金森病撤药恶性综合征在停药约 1~4 d 后出现症状, 恢复用药约 1~10 d 后症状缓解。围手术期不能突然停用抗帕金森病药物, 如需停药, 建议术后及时恢复治疗, 警惕撤药恶性综合征的发生。

【关键词】 帕金森病; 撤药恶性综合征; 多巴丝肼

Perioperative withdrawal malignant syndrome in Parkinson's disease: a case report

Hui-Jie MENG¹, Zhao-Shuai JI¹, Dong-Jie GUO²

1. Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital/School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

2. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Dong-Jie GUO, Email: guodongjie1223@163.com

【Abstract】 To improve the attention of medical staff to Parkinson's related withdrawal malignant syndrome and promote the safety of perioperative medication. The treatment process of malignant syndrome caused by perioperative withdrawal of anti Parkinson drugs in an elderly patient was analyzed retrospectively. The patient stopped taking levodopa/benserazide hydrochloride tablets because of orthopedic surgery. The patient developed fever, consciousness disorder, creatine kinase elevation and muscle rigidity after operation. On the second day after the onset of symptoms, the patient resumed levodopa/benserazide hydrochloride tablets, and memantine was added. At the same time, the patient was transferred to the intensive care unit. Pharmacists summarize the literature on the identification and prognosis of Parkinson's drug withdrawal malignant syndrome, provide monitoring and medication advice to the patients'

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202308013

通信作者: 郭冬杰, 硕士, 副主任药师, Email: guodongjie1223@163.com

<https://ywlxhb.whuzhmedj.com/>

treatment. The patient's body temperature fell to normal on the second day after recovering Parkinson's drug treatment, he opened his eyes when called on the third day, and he was conscious on the eleventh day. As postoperative infection can not be excluded, cefoperazone sulbactam was administrated for 7 days. According to literature analysis, anti Parkinson's disease withdrawal syndrome symptoms occurred about 1-4 days after drug withdrawal, and symptoms relieved about 1-10 days after drug recovery. Anti-Parkinson drugs should not be stopped suddenly during perioperative period. If necessary, it is recommended to resume treatment in time after operation in case of drug withdrawal malignant syndrome.

【Keywords】 Parkinson's disease; Withdrawal malignant syndrome; Levodopa/benserazide hydrochloride

帕金森病撤药恶性综合征是帕金森病治疗过程出现的恶性综合征，与帕金森病患者左旋多巴减量（或）突然停药有关^[1]，主要表现为帕金森病加重、肌肉张力增加、体温升高、意识改变、血清肌酸激酶明显升高、自主神经功能障碍等。该病发生率低但是严重者可致命，及时治疗约2/3的患者可以恢复到恶性综合征前的状态，病死率为4%^[2]，故在临床应以预防和及时辨识治疗为主。围手术期用药评估和老年患者潜在用药风险是临床用药安全的重点，本文报道1例围手术期停用多巴丝肼所致帕金森病撤药恶性综合征，并行文献分析，探讨发病机制，为围手术期帕金森病患者的安全用药提供参考。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者，男，80岁，帕金森病史7年，因“左股骨颈骨折”于2020年11月10日收入中日友好医院骨科，入院前使用多巴丝肼片187.5 mg，po，qid+罗替高汀贴片1贴，外用，qn两种药物控制帕金森病症状，入院后患者自行停药。患者入院后一般状态尚可，体检：T 36.4℃，P 60次/min，R 20次/min，BP 154/85 mmHg。11月12日全麻下行“髋关节固定术”。手术过程顺利，术中术后患者生命体征平稳。

11月13日患者一般情况良好，出现发热，体温最高38.5℃，WBC $13.17 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 83.7%，伤口稍有渗出。给予退热及头孢西丁2 g，ivd，bid抗感染治疗。11月14日，患者出现意识淡漠，体温最高39.1℃（14:00），考虑可能为术后感染，抗感染治疗药物更换为头孢哌酮舒巴坦（2:1）3 g，ivd，q8h。11月15日，患者意识淡漠，呼之

不应，血压150/85 mmHg，体温波动于39℃。神经内科会诊：患者于手术后出现高热、呼之不应，四肢可见自主活动。心电监测心率70次/min，血压150~170/85~90 mmHg较前偏高。追问病史，患者诉帕金森病史7年，长期服用多巴丝肼片187.5 mg，po，qid+罗替高汀1贴，外用，qn，此次入院后自行停药，未逐渐减量。患者昏睡至浅昏迷，呼之偶尔可睁眼；双侧瞳孔等大等圆，d=3 mm，光反射存在；四肢肌张力升高，上肢明显，颈部肌张力明显增高，程度大于四肢；疼痛刺激四肢可活动。右侧双划征可疑阳性。急查头部CT示：未见明显异常。会诊建议：①尽快恢复帕金森病用药，保持生命体征平稳，监测肝肾功能及电解质；②观察病情变化，必要时行头颅磁共振、腰穿脑脊液检查除外其他神经系统疾病；③继续目前抗感染治疗，建议行鼻饲喂养，预防进一步吸入性肺炎。

1.2 治疗经过

11月15日，遵神经内科会诊意见恢复抗帕金森病药物治疗：多巴丝肼187.5 mg，bid，qid，加用治疗阿尔茨海默病的盐酸美金刚片10 mg，鼻饲，qd。患者转入重症监护病房（ICU）。体检：T 38.1℃，P 70次/min，R 20次/min，BP 140/60 mmHg；神志模糊，呼之可睁眼；咳嗽、咳黄痰，颈部张力增加，左肺可闻及少量湿啰音。CT示左肺不张，动脉血气分析：pH 7.49，氧分压（PO₂）113 mmHg，二氧化碳分压（PCO₂）27.2 mmHg。实验室检查：K⁺ 3.1 mmol·L⁻¹，Na⁺ 151 mmol·L⁻¹，血乳酸1.4 mmol·L⁻¹；WBC $9.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N $8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，快速C-反应蛋白114.98 mg·L⁻¹，肌酸激酶441 U·L⁻¹。考虑不排除外感染因素，继续给予头孢哌酮舒巴坦（2:1）

3 g, ivd, q8h 抗感染治疗。对患者密切监测, 并予降温、化痰、降压、抑酸等对症治疗。

11月16日, 患者仍昏睡, 呼之不应, 体温逐渐下降, 2:00 T 37.5°C, 6:00 T 36.2°C, 10:00 T 36°C; WBC $8.32 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 78%, 肌酸激酶 $290 U \cdot L^{-1}$ 。继续抗帕金森病及抗感染治疗。考虑患者体温下降至正常体温, 病情控制, 转入普通病房。

11月17日, 患者意识较前改善, 嗜睡状态, 呼唤可睁眼, 上肢可遵嘱动作; 血压 177/90 mmHg。11月18日, 患者体温达到最高值 38.2°C, 此后体温开始下降。11月20日, 患者血压 122/73 mmHg 降至正常。11月21日, 患者仍为嗜睡状态, 呼唤可睁眼, 能回答简单问题。11月23日, 患者体温 36.3°C, 之后体温均保持正常。11月25日, 患者清醒状态, 定向力、理解力较前改善, 可遵嘱动作。维持多巴丝肼 187.5 mg, po, qid+ 盐酸美金刚片 10 mg, po, qd 的药物治疗。头孢哌酮舒巴坦治疗 7 d 后停用, 住院期间未再次出现感染。

2 讨论

帕金森病撤药恶性综合征 1981年由 Toru 等^[3]首次报道, 病例在恢复左旋多巴和卡比多巴治疗后痊愈, 之后撤药恶性综合征逐渐被临床认识并间断报道。由于帕金森病撤药恶性综合征与抗精神病药物恶性综合征、恶性高热在临床表现上高度相似, 都有可能出现肌肉张力增加、体温升高、意识改变、血清肌酸激酶升高、自主神经功能障碍等, 故 ICU 医师请药师检索文献介绍帕金森病撤药恶性综合征与其他恶性综合征的区别, 并参与病例讨论。药师查阅文献发现, 帕金森病撤药综合征的主要特点: ①有帕金森病史或继发性帕金森综合征; ②触发事件为停用抗帕金森病药物^[2]。另外两种相似临床表现疾病, 抗精神病药物恶性综合征的基础疾病主要为精神分裂症、躁狂抑郁精神病, 触发事件为使用抗精神病药物; 恶性高热的常见触发事件为吸入麻醉药。结合本研究的病例分析, 该患者无精神分裂症等疾病, 未使用抗精神病药物, 未吸入麻醉药, 有帕金森病史和停药情况, 符合帕金森病撤药恶性综合征的特征, 应及时给予针对性治疗。

帕金森病撤药恶性综合征的药物治疗措施包

括静脉补液、物理降温、补充复方左旋多巴、溴隐亭、丹曲林^[1]。该患者及时恢复抗帕金森病药物并对症治疗, 药师参与病例讨论, 分析后续方案, 建议临床考虑目前治疗方案的预后, 以及抗感染治疗是否同时进行。由于帕金森病撤药恶性综合征发病率低, 临床经验较少, 文献报道^[4-6]中患者一般在恢复用药后 1~10 d 后症状缓解。药师建议继续当前用药并密切监测, 该患者用药 3 d 后病情缓解。关于抗感染治疗, 发病初期, 患者以发热为主要表现, 伴咳嗽咳痰, CT 示肺不张, 患者高热不排除肺炎因素。根据文献^[7], 患者体温上升至 38°C 以上, 且没有明显感染病灶, 就应该开始治疗, 即使存在感染, 也应始终考虑合并恶性综合征的可能性。药师建议恢复抗帕金森病药物同时进行抗感染治疗, 医师采纳, 患者抗感染 7 d 后感染控制停药。

老年患者常存在慢病用药、多重用药、药物代谢变化等情况, 老年人围手术期药物管理需要临床重点关注。2019年我国国家老年疾病临床医学研究中心发布了《老年人围手术期高风险用药目录》^[8], 为临床围手术期药物管理提供重要的指导和参考。根据该目录, 多巴丝肼在围手术期如合并使用氟烷麻醉, 可能增加术中血压波动和心率失常风险, 应于术前 12~48 h 停药。该患者术前停药符合围手术期用药原则, 但术后未及时恢复用药, 导致患者术后 48 h 出现意识淡漠、体温升高。帕金森病患者中如因为麻醉而停用左旋多巴, 应在术后及时恢复用药。该病例提示, 住院患者的入院药物重整和围手术期用药连续性值得关注, 也是药师开展工作保证用药安全的重点。

除左旋多巴外, 其他抗帕金森病药物也被报道可导致抗精神病药物恶性综合征, 如金刚烷胺^[9]和罗替高汀^[10], 但目前尚无停药引起撤药恶性综合征的报道。根据《中国帕金森病治疗指南(第四版)》^[11], 抗帕金森病药物治疗时, 特别是使用左旋多巴及大剂量多巴胺受体激动剂时, 不能突然停药, 以免发生撤药恶性综合征。

帕金森病撤药恶性综合征的发病机制最早在 1984年由 Fujitake 等^[12]提出, 该研究认为黑质纹状体和下丘脑-大脑多巴胺能传递的急性减少是该综合征的原因。目前帕金森病撤药恶性综合征的发病机制尚未完全明了, 高温可能是下丘脑多巴胺能功能减退的结果, 意识障碍可能是因为中

脑皮层多巴胺能功能减退, 肌肉张力的显著增加可能部分由黑质-纹状体系统中枢多巴胺能功能减退和骨骼肌肌浆网钙释放增加引起^[13]。也有研究认为下丘脑多巴胺能功能减低可引起谷氨酸盐功能减低导致恶性综合征的临床症状^[14]。

综上, 抗帕金森病药物治疗不宜突然中断, 如因手术需要暂停治疗, 应在术后及早恢复。围手术期患者术后出现高热、神志改变、肌张力增高、肌酸激酶升高等情况时, 除外感染因素, 应结合患者既往疾病及用药史排除恶性综合征。如患者术后出现帕金森病撤药恶性综合征, 应及时恢复术前用药并对症治疗。根据文献^[4-6]总结, 患者一般在恢复抗帕金森病药物的1~10 d后症状缓解。临床药师应加强入院患者用药重整服务, 提高围手术期用药关注, 保障用药连续性和治疗安全性。

参考文献

- 1 王新德. 帕金森病撤药恶性综合征[J]. 中华老年医学杂志, 2003, 22(10): 639-640. [Wang XD. Parkinson's disease withdrawal malignant syndrome[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2003, 22(10): 639-640.] DOI: 10.3760/j.issn:0254-9026.2003.10.028.
- 2 Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome[J]. Neurocrit Care, 2009, 10(1): 136-140. DOI: 10.1007/s12028-008-9125-4.
- 3 Toru M, Matsuda O, Makiguchi K, et al. Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of antiparkinsonian drugs[J]. J Nerv Ment Dis, 1981, 169(5): 324-327. DOI: 10.1097/00005053-198105000-00011.
- 4 彭晓晗, 祝东林, 胡君, 等. 帕金森病撤药恶性综合征1例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(5): 395-396. [Peng XH, Zhu DL, Hu J, et al. A case report of Parkinson's disease withdrawal malignant syndrome[J]. Journal of Clinical Neurology, 2018, 31(5): 395-396.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2018.05.024.
- 5 郭进春, 王璋, 常斌宾, 等. 高龄帕金森病因急性肠损伤继发恶性撤药综合征1例[J]. 中华保健医学杂志, 2016, 18(3): 251-252. [Guo JC, Wang Z, Chang BB, et al. A case of malignant withdrawal syndrome secondary to acute intestinal injury caused by Parkinson's disease in the elderly[J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2016, 18(3): 251-252.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2016.03.027.
- 6 程淑华, 聂红兵. 停用美多巴致恶性综合征1例并文献复习[J]. 实用临床医学, 2017, 18(11): 16-17. [Cheng SH, Nie HB. Malignant syndrome caused by discontinuation of medopa: a case report and literature review[J]. Practical Clinical Medicine, 2017, 18(11): 16-17.] DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2017.11.007.
- 7 Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, et al. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of malignant syndrome research group[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2003, 9: S47-49. DOI: 10.1016/s1353-8020(02)00123-2.
- 8 Wang K, Shen J, Jiang D, et al. Development of a list of high-risk perioperative medications for the elderly: a Delphi method[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(9): 853-859. DOI: 10.1080/14740338.2019.1629416.
- 9 Shimada J, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. Intestinal pseudo-obstruction and neuroleptic malignant syndrome in a chronically constipated parkinsonian patient[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(3): 306-307. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01151.x.
- 10 Simpson DM, Davis GC. Case report of neuroleptic malignant syndrome associated with withdrawal from amantadine[J]. Am J Psychiatr, 1984, 141(6): 796-797. DOI: 10.1176/ajp.141.6.796.
- 11 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200331-00233.
- 12 Fujitake J, Kuno S, Nishitani H. Neuroleptic malignant syndrome-like state in eight patients with parkinsonism[J]. Rinsho Shinkeigaku, 1984, 24(4): 371-378. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6744760/>.
- 13 Wei L, Chen Y. Neuroleptic malignant-like syndrome with a slight elevation of creatine-kinase levels and respiratory failure in a patient with Parkinson's disease[J]. Patient Prefer Adherence, 2014, 8: 271-273. DOI: 10.2147/PPA.S59150.
- 14 Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, et al. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2003, 9: S3-S9. DOI: 10.1016/s1353-8020(02)00125-6.

收稿日期: 2022年08月09日 修回日期: 2023年03月22日
 本文编辑: 洗静怡 杨燕